

医論 157

(別紙様式第3号)

## 論 文 要 旨

### 論 文 題 目

A Large Case-Control Study of Cervical Cancer Risk Associated with Human Papillomavirus Infection in Japan, by Nucleotide Sequencing-Based Genotyping  
(塩基配列決定によるヒトパピローマウイルスの型判定法を用いた日本における子宮頸癌発症リスクの研究)

氏 名 安里 剛 (安里)

## 【目的】

ヒトパピローマウイルス（HPV）は、現在までに 100 種類以上の型が発見されており、その一部は子宮頸癌の発症に關与する High-Risk 型であることが判明している。しかし、HPV の型判定の方法論的な限界から、詳しい解析は 16 型、18 型など数種類の主要な High-Risk 型に限定されており、他の多くの型では、感染頻度や発癌リスクが未だ不明である。そこで本研究では、HPV 型判定の方法論としてウイルス由来 PCR 産物の塩基配列決定による型判定法を採用し、これによって日本人女性の子宮頸部から検出される HPV の型を網羅的に判定し、各型のリスクを評価した。

## 【方法】

子宮頸部擦過細胞診（パパニコロー法）を受けた女性のうち、擦過細胞から PCR により HPV が検出された者（HPV 陽性例）について型判定を行った。HPV 陽性例は、扁平上皮癌症例 356 例（頸癌症例）中 311 例、細胞診正常例 3249

例（正常対照）中 333 例であった。塩基配列決定は、HPV 由来 PCR 産物（L1 遺伝子領域）を再度 PCR で増幅したのちダイレクトシーケンシングで行った。HPV 型判定は、塩基配列を GenBank データベースに登録された各型の塩基配列と照合して行った。各型の発癌リスク評価はオッズ比などを用いて行った。

#### 【結果】

30 種類の HPV 型を検出し、18 種類についてオッズ比を算出した。日本人女性の High-Risk 型 HPV 感染の特徴として、頸癌症例で 16、18 型に次いで多いとされる 45 型がほとんど無いこと、正常対照で 52 型が多く 16 型が少ないことを見出した。一方、感染頻度もリスクも不明であった 90、91 型の頻度を報告しリスクを Low-Risk 型と評価した。また、71 型も初めて Low-Risk 型と評価した。これらの評価は、他のグループによる分子系統樹解析からのリスク予測と一致した。

## 【考察】

HPV の型は塩基配列に基づいて定義されている。従来の型判定は、各型に特異的なプローブとの反応を指標に行われていたが、塩基配列を間接的に解析しているにすぎず、全ての型に特異的なプローブを揃えることも困難である。一方、本論文は塩基配列決定を型判定に用いた最初の報告であり、重複感染例を除いては、従来法にない網羅的な解析が可能であることを示した。塩基配列決定はすでに十分なハイスループット化が達成されており、今後の型判定法の主流になると考えられる。

平成18年1月19日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨 (1)

|        |                     |                                                                                             |      |
|--------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 報告番号   | 課程博<br>* 第 号<br>論文博 | 氏名                                                                                          | 安里 剛 |
| 論文審査委員 | 審査日                 | 平成 18 年 1 月 18 日                                                                            |      |
|        | 主査教授                | 野 中 董 雄  |      |
|        | 副査教授                | 澤 昭 一    |      |
|        | 副査教授                | 吉 見 直 己  |      |

( 論 文 題 目 )

A Large Case-Control Study of Cervical Cancer Risk Associated with Human Papillomavirus Infection in Japan, by Nucleotide Sequencing-Based Genotyping

(塩基配列決定によるヒトパピローマウイルスの型判定法を用いた日本における子宮頸癌発症リスクの研究)

(論文審査結果の要旨)

上記の論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。

1. 研究の背景と目的

ヒトパピローマウイルス (HPV) は、100 種類以上の型があり、一部は子宮頸癌の発症に関与する High-Risk 型である。しかし、HPV の型判定における方法論的限界から、詳しい解析は 16 型、18 型など数種類の主要な High-Risk 型に限定されており、感染頻度や発癌リスクが不明な型も多い。

そこで本論文では、HPV 型判定をウイルス由来 PCR 産物の塩基配列決定により行う方法論を採用し、これによって日本人女性の子宮頸部から検出される HPV の型を網羅的に判定し、各型のリスクを評価した。

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。

## 2. 研究内容

子宮頸部擦過細胞診を受けた女性のうち、擦過細胞から PCR で HPV が検出された者 (HPV 陽性例) について型判定を行った。解析した HPV 陽性例は、扁平上皮癌症例 356 例中 311 例、細胞診正常例 3249 例中 333 例であった。

塩基配列は、PCR 産物 (L1 遺伝子領域) を再度 PCR で増幅したのち、ダイレクトシーケンシングで決定した。HPV 型は、塩基配列をデータベースに登録された塩基配列と照合して判定した。リスクはオッズ比等で評価した。

解析の結果、30 種類におよぶ HPV 型を検出し、日本人女性の特徴として、癌症例で 16、18 型に次いで多いとされる 45 型がほとんど無いこと、細胞診正常例で 52 型が多く 16 型が少ないことを見出した。

一方、感染頻度もリスクも不明であった 90、91 型の頻度を報告し、リスクを Low-Risk 型と評価した。また、71 型も初めて Low-Risk 型と評価した。これらの型のリスクは、分子系統樹解析から予測されていたリスクとも一致した。

## 3. 研究結果の意義と学術水準

本論文は塩基配列決定による HPV 型判定を多数の検体の解析に採用した最初の報告であり、従来法にない網羅的な解析が可能であることを示した。

以上により、本論文は学位授与に値するものであると判断した。